

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

N° 46

DU TRAITEMENT DES

FIÈVRES INTERMITTENTES

PAR LE

SULFATE DE CINCHONIDINE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Juillet 1893

PAR

Joseph MORIZOT

ANCIEN INTERNE A L'HÔPITAL D'ARLES

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine

MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

(Ancien Hôtel de la Faculté des Sciences)

—
1893

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET. DOYEN
CARRIEU. ASSESSEUR

Professeurs

Médecine légale et toxicologie.	MM. JAUMES.
Clinique chirurgicale.	DUBRUEIL (*).
Hygiène.	BERTIN-SANS.
Clinique médicale.	GRASSET.
Clinique chirurgicale.	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol.	GRYNFELTT.
Anatomie pathologique et histologie	KIENER (*).
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (*).
Anatomie.	PAULET (O. * *).
Clinique médicale.	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET.
Physique médicale.	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Opérations et appareils.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie. HÉDON (ch. de c.)	N...
Pathologie interne RAUZIER (Ch. du c.)	N...

Doyen honoraire : M. BENOIT (O. * * *).

Profess. honor. : M. DUPRE (O. * C. *).

Chargés de Cours complémentaires

Clinique annexe des maladies des enfants.	MM. BAUMEL, agrégé.
Accouchements.	GERBAUD, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards.	SARDA, agrégé.
Pathologie externe	ESTOR, agrégé.
Histologie.	DUCAMP, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. SERRE	MM. SARDA	MM. RAUZIER
BAUMEL	ESTOR	LAPEYRE
GERBAUD	HEDON	MOITESSIER
GILIS	LECERCLE	
BROUSSE	DUCAMP	

MM. H. GOT, *secrétaire.*

F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire.*

Examineurs de la Thèse

MM. CARRIEU, <i>président.</i>	MM. BAUMEL, <i>agrégé.</i>
KIENER, <i>professeur.</i>	SARDA, <i>agrégé.</i>

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MA FIANCÉE

A MON PÈRE & A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES FUTURS BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

J. MORIZOT.

A mes Chefs de service dans l'hôpital d'Arles

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Montpellier

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur CARRIEU

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

J. MORIZOT.

INTRODUCTION

Appelé pendant nos deux années d'internat à l'hôpital d'Arles à observer un grand nombre de malades atteints de fièvres intermittentes, nous avons eu l'idée d'expérimenter le sulfate de cinchonidine sur un certain nombre d'entre eux.

Les résultats obtenus ont été des plus probants, et c'est alors que nous avons songé à consacrer à ce sujet notre thèse inaugurale.

Les recherches analogues, entreprises dans le service de notre maître, M. le professeur Carrieu, à l'hôpital St-Eloi suburbain de Montpellier, par M. Villard, interne des hôpitaux, ont achevé de nous démontrer la valeur réelle du sulfate de cinchonidine, et nous ont décidé à persister dans notre projet.

Tel a été le point de départ de ce modeste travail.

Puissent nos juges l'accueillir avec leur bienveillance ordinaire et nous tenir compte de nos efforts !

Que M. le professeur Carrieu, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, nous permette de le remercier de l'honneur qu'il nous a fait.

Nous croirions manquer à notre devoir si nous ne venions témoigner ici notre gratitude à nos chefs de service de l'hôpital d'Arles, qui nous ont toujours prodigué les bons conseils et les encouragements.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DES
FIÈVRES INTERMITTENTES
PAR LE SULFATE DE CINCHONIDINE

HISTORIQUE

La cinchonidine est un des nombreux alcaloïdes extraits du quinquina, dans l'écorce desquels elle se trouve en assez grande quantité.

Elle a été découverte en 1848 par Winckler (1) qui la dénomma quinidine, nom qu'elle a gardé en Allemagne. Son sulfate, pendant longtemps, a été désigné sous le nom de sulfate de quinidine par M. A. Delandre, qui cependant avait découvert avec O. Henri, en 1833, la vraie quinidine (2) par

(1) *Répertoire de Pharmacie*, t. XLVIII, p. 394.

(2) *Journal de Pharmacie*, t. XIX, p. 623.

F. Boudet et Bouchardat, qui ont les premiers déterminé son pouvoir moléculaire rotatoire (1).

C'est Pasteur qui le premier, en 1853, a obtenu la cinchonidine à l'état de pureté. Il a montré que la cinchonidine obtenue par Winckler était composée de deux substances, l'une hydratée à laquelle il a conservé le nom de quinidine, et l'autre anhydre à laquelle il a donné le nom de cinchonidine (2).

Mais cependant, même après les recherches magistrales de Pasteur, la confusion a régné pendant quelque temps dans l'étude de la cinchonidine. C'est ainsi que Wiltstein a décrit en 1856, sous le nom de cinchonidine, un corps qui n'est autre qu'un mélange de cinchonine et de cinchonidine, ainsi que l'a très bien montré M. de Vry. De même l'aricine de Pelletier et Cariol, la paltochine de Howard, la carthagine de Gruner, la pseudo-quinine de Mengarduque, la cinchovatine de Manzini, la blanquinine de Mill, etc., ne sont que de la cinchonidine plus ou moins pure, ainsi que cela résulte des recherches de Hesse.

Quoi qu'il en soit, à l'heure actuelle, on ne donne le nom de cinchonidine qu'au produit bien déterminé par Pasteur en 1853, et c'est celui dont nous avons recherché la valeur thérapeutique.

Les auteurs qui ont étudié ses propriétés physiologiques ne sont pas nombreux.

Cerna (3) tend à admettre qu'elle a à peu près la même action que la quinine, et que ses propriétés physiologiques sont les mêmes.

(1) *Journal de Pharmacie*, t. XXIII, p. 288.

(2) *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, t. XXXVI, p. 26.
t. XXXVII, p. 110.

(3) Contribution to the study of the physiological action of quinia and cinchonidia. *Phil. med. Times*, t. III, p. 495.

Raffertie (Palestine, 1876) est d'avis que la cinchonidine porte son action de préférence sur le cœur, qui est ralenti ; il y aurait, de plus, du tremblement musculaire et des sueurs profuses, mais pas de bourdonnements d'oreille, ni de surdité.

Lente (1877) a vu souvent chez les enfants survenir de l'urticaire à la suite de l'administration de la cinchonidine.

Chirone et Curci (1) en 1880 ont fait des expériences sur le sulfate de cinchonidine et ils arrivent à cette conclusion que ce sel provoque des convulsions épileptiformes d'autant plus prononcées qu'on s'élève davantage dans l'échelle zoologique. D'après cet auteur, la cinchonidine agit sur les centres moteurs corticaux et n'exerce aucune action sur les centres spinaux.

Laborde (2) a fait de nombreuses recherches sur l'action physiologique du sulfate de cinchonidine sur les animaux. D'après cet auteur, il reproduit les effets de la quinine, mais serait plus toxique et plus convulsivant. Cependant, tandis que la quinine agit surtout sur le cerveau, la cinchonidine agit surtout sur la moelle et le bulbe. A ce point de vue on pourrait peut-être, dit Laborde, substituer la cinchonidine à la strychnine, ce qui nous paraît bien risqué.

Pour Rovighi et Santini (3) au contraire, la cinchonidine exerce son action épileptogène en agissant sur l'écorce cérébrale (déductions tirées de résultats obtenus après l'ablation de centres corticaux).

Enfin, Douvreur (4) a repris cette question dans sa thèse inaugurale. Par de nombreuses expériences, il a montré que la cinchonidine détermine des phénomènes d'ivresse chez les

(1) *Revue des Sciences médicales de Hayem*, t. XVIII, p. 48.

(2) *Société de Biologie*, séance du 19 mai 1877.

(3) R. istituto di studi superiori pratici e di perfezionamento in Firenze. Florence, 1882.

(4) Douvreur. Thèse de Paris, 1883, n° 174.

animaux supérieurs, un état paralytique des membres postérieurs, des spasmes, des convulsions ; la respiration, d'abord accélérée, se ralentit et devient saccadée ; le cœur, d'abord accéléré, se ralentit, mais reste régulier ; la pression sanguine, d'abord augmentée, diminue ensuite progressivement.

Telles sont toutes les publications que nous avons pu recueillir sur l'action physiologique du sulfate de cinchonidine. On voit en somme qu'elles sont peu nombreuses ; l'*historique* en est donc forcément très court.

Il n'en est pas de même pour ce qui concerne le côté thérapeutique. Les mémoires parus sur la question sont ici plus nombreux, et l'*historique* plus détaillé et plus chargé.

Les premières recherches thérapeutiques ont été faites sur les ordres du gouvernement anglais, qui, frappé et effrayé du renchérissement toujours croissant du prix de la quinine, nomma plusieurs commissions à l'effet d'étudier dans l'Inde, pays essentiellement marécageux et paludéen, les divers alcaloïdes (autres que la quinine) extraits du quinquina.

Cette *commission indienne* présidée par Arnott, se subdivisa en plusieurs sous-commissions. La commission de Madras déposa la première son rapport, et montra que sur 359 malades traités par les sels de cinchonidine, 346 avaient été guéris.

Hunter (1), en 1875, fit paraître dans le *Lancet* un mémoire où il cherchait à démontrer que la cinchonidine est un fébrifuge et un antipériodique ; mais il affirmait qu'il fallait administrer une dose trois ou quatre fois plus forte que si l'on avait employé la quinine pour obtenir les mêmes effets ; nous verrons dans la suite de ce travail ce qu'il faut penser de cette assertion.

Gubler (2), en 1876, publia dans le *Journal de Thérapeutique*,

(1) Hunter. Note on sulf. of cinchonid. (*Lancet*, 1875, May 15, p. 675)

(2) Gubler. *Journal de Thérapeut.* 1876, n^{os} 16, 17, 18 et 19.

un mémoire sur le bromhydrate de cinchonidine, employé en injections sous-cutanées, et montra toute la valeur de ce médicament, selon lui, aussi actif, peut-être même plus actif, que les sels de quinine.

En 1877, Weddell (1), dans une communication à l'Académie des sciences, publiait une note optimiste à son sujet, et Bouchardat (2), quelques mois après, réclamait de nouvelles observations pour bien fixer la place que doit occuper le sulfate de cinchonidine par rapport au sulfate de quinine.

La même année, Le Juge (3), expérimentant à l'île Maurice sur plus de 300 malades, reconnut que le sulfate de cinchonidine avait une action puissante, non-seulement dans les fièvres intermittentes simples, mais encore dans les fièvres rémittentes à forme ictéro-hémorragique, dans la cachexie palustre, et dans les accidents larvés du paludisme. De plus, d'après cet auteur, les accidents de quinisme ne surviendraient jamais.

En 1878, Paleolo-Machiavelli (4), après avoir traité 852 malades par la cinchonidine, lui reconnut une grande valeur ; il obtint 724 guérisons, 85 améliorations et 45 insuccès.

Kelsch et Kiener (5) l'essayèrent à Constantine, et cet essai ne leur parut pas très favorable ; aussi dans leur *Traité des maladies de pays chauds*, n'attribuent-ils à la cinchonidine qu'une valeur thérapeutique tout à fait secondaire.

Bourru (6), professeur à l'Ecole de Rochefort, a étudié, en

(1) Weddel. Académie des sciences, 1877, 5 et 12 février.

(2) Bouchardat. *Bulletin de Thérapeutique*, 1877, p. 304.

(3) Le Juge. *Journ. de Thérapeut.*, 1877, p. 22.

(4) Machiavelli, *Anal. univ. di med. et chir.*, avril 1878.

(5) A. Kelsch et P.-L. Kiener, *Traité des maladies des pays chauds*, 1889.

(6) Bourru. *Bulletin de Thérapeut.* 1880, n° 98.

1880, la valeur thérapeutique du sulfate de cinchonidine. Ses conclusions, favorables, sont conformes à celles de Le Juge, Weddell, Machiavelli, etc.

J. Marty (1), en 1884, après de nombreux essais, ne se montre pas très partisan de la cinchonidine. Il l'accuse d'avoir donné dans quelques cas des nausées, de la diarrhée, des tintements d'oreilles, des éblouissements, des céphalées à la dose de 1 gramme de sel. A dose plus élevée, surviendraient de la faiblesse musculaire, des vertiges très pénibles, de la surdité, de la stupeur, en un mot des symptômes de quinisme apparaissant en moyenne deux heures après l'ingestion du médicament.

De Brun (2), professeur à la Faculté de médecine de Beyrouth, a publié sur le sujet qui nous occupe un mémoire d'une grande importance, fort bien documenté, et dans lequel, en s'appuyant sur un grand nombre de faits, il démontre que le sulfate de cinchonidine est un médicament précieux, d'une réelle valeur dans le traitement des fièvres intermittentes. Nous reviendrons d'ailleurs plusieurs fois sur ce mémoire dans le cours de cette étude.

Enfin à Montpellier, le sulfate de cinchonidine a été récemment étudié par M. Villard (3), interne des hôpitaux, dans le service et sous les instigations de notre maître, M. le professeur Carrieu. Ses conclusions, appuyées sur vingt observations, sont toutes en faveur de l'adoption de ce médicament. Nous emprunterons à ce mémoire un certain nombre d'observations que M. Villard a bien voulu nous permettre de publier.

(1) J. Marty, *Bulletin de Thérapeut.*, t. CVI, p. 355, 394, 445.

(2) De Brun, *Revue de médecine*, 10 septembre 1890.

(3) H. Villard, *Nouveau Montpellier Médical*, 1893, T. II.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES. — MODES
D'EMPLOI. — PHARMACOLOGIE

La cinchonidine, telle que l'a préparée pour la première fois Pasteur, a pour formule chimique $C^{20}H^{24}Az^7O$.

Elle se présente, quand elle est pure, sous la forme de prismes rhomboïdaux de 94° , durs, possédant un éclat vitreux et des faces fortement striées. Réduite en poudre, elle devient électrique par le frottement. Elle est inodore, et possède une saveur amère, moins intense cependant que celle de la quinine.

Elle est à peine soluble dans l'eau et l'éther, plus soluble dans l'alcool, mais pour cela, il faut verser brusquement l'alcool, de façon à noyer l'alcaloïde ; si, en effet, on verse l'alcool doucement, il se forme des grumeaux insolubles qui pourraient faire croire à la présence d'impuretés, alors qu'il n'en est rien. Au point de vue pratique, nous ferons remarquer avec Douvreur (1) que la solubilité de la cinchonidine dans l'alcool permet l'usage des injections hypodermiques de cette substance.

Vers 175° , la cinchonidine fond en produisant un liquide jaunâtre qui prend de nouveau la forme cristalline par le refroidissement ; à une température plus élevée, elle brûle avec une flamme fuligineuse et répand une odeur d'amandes amères. Dissoute dans l'alcool absolu, à la température de 130° , elle

(1) Douvreur. Th. de Paris, 1883, numéro 174, page 34.

est fortement lévogyre. Son pouvoir moléculaire rotatoire a été déterminé rigoureusement par Oudemans, plus tard, par Bouchardat. Distillée avec de la potasse et un peu d'eau, elle dégage une matière huileuse jaune qui possède tous les caractères de la quinoléine.

La cinchonidine du commerce est rarement pure ; elle contient de la quinidine. On s'assure de sa pureté :

1° En exposant à l'air chaud nombre de cristaux récents, tous les cristaux de cinchonidine resteront transparents ; ceux de quinidine deviendront efflorescents.

2° En soumettant les cristaux de cinchonidine à l'action du chlore et de l'ammoniaque, ils ne subissent aucune altération, tandis que les cristaux de quinidine verdissent comme ceux de la quinine.

Pour obtenir la cinchonidine à l'état de pureté absolue, il faut employer le procédé de Pasteur. Dans ce procédé, on traite par l'acide sulfurique dilué le résidu de la quinoïdine épuisée à l'aide de l'alcool. La solution est précipitée par l'ammoniaque ; le dépôt, lavé au moyen de l'eau et de l'alcool froid, est redissous dans l'acide sulfurique et précipité de nouveau par l'ammoniaque. La base, dissoute dans l'alcool, s'en sépare sous la forme de cristaux prismatiques.

SELS DE CINCHONIDINE. — La cinchonidine forme des sels avec les acides.

Les plus employés sont, par ordre de fréquence, le sulfate et le bromhydrate ; on a également préconisé le protoiodure et le bi-iodure, qui sont peu étudiés.

Le *sulfate de cinchonidine* se retire par des cristallisations répétées des eaux-mères du sulfate de quinine ; il cristallise en aiguilles blanches, soyeuses, lustrées, ou en prismes qui renferment 6 molécules d'eau quand il se dépose des solutions aqueuses peu concentrées, et 3 molécules seulement

quand les solutions sont concentrées. Le premier seul est officinal. 100 parties de ce sel renferment 74.06 de cinchonidine et 13.60 d'eau. Il est inodore, de saveur extrêmement amère. Il est très faiblement soluble dans l'eau ; aussi est-il préférable de l'administrer en pilules ou en cachets.

Hunter l'employait en injections sous-cutanées, d'après la formule suivante :

Sulfate de cinchonidine.	0 gr. 30
Acide sulfurique	0 gr. 30
Eau	0 gr. 60

Mais la présence de l'acide sulfurique rend cette solution fortement caustique, et détermine souvent des indurations longues à disparaître, et même des abcès et des escarres. Aussi préférons-nous la formule suivante, que nous trouvons dans le mémoire de M. Villard, et qui donne, en général, de bons résultats :

Sulfate de cinchonidine.	4 gr. 00
Acide tartrique	0 gr. 80
Eau	3 gr. 00

Chaque centimètre cube contient 0,25 de sulfate de cinchonidine. Il faut avoir soin de ne pas diminuer la quantité d'acide tartrique, car au-dessous de ce chiffre le sulfate de cinchonidine ne se dissout pas en totalité.

Si on tient à administrer ce sel en potion, on aura soin d'ajouter une certaine quantité d'acide tartrique, sans lequel la dissolution n'aurait pas lieu. On pourra employer la formule suivante :

Sulfate de cinchonidine.	4 gr. 00
Acide tartrique	0 gr. 70
Julep	120 gr.

Le *bromhydrate de cinchonidine* a été expérimenté principalement par Gübler, qui l'employait en injections sous-cutanées.

Bibromhydrate de cinchonidine. . .	10 gr.
Eau distillée	50 gr.

(Chaque seringue de un centimètre cube représentant 0 gr. 20 de bromhydrate de cinchonidine).

Mais on peut l'employer également en solution ou en potion, car 1 partie de bromhydrate de cinchonidine se dissout dans 40 parties d'eau (bromhydrate de cinchonidine officinal).

Ce sel renferme 74.81 pour 100 de cinchonidine.

Le *protoiodure* et le *biiodure de cinchonidine* ont été préconisés par Vansant. D'après cet auteur, ces deux sels auraient de remarquables vertus dans les fièvres intermittentes, les névralgies, la syphilis, le rhumatisme. Voici l'une des formules de Vansant :

Sulfate de cinchonidine. . .	4 gr. 50
Iodure de potassium. . .	1 gr. 50
Acide citrique.	1 gr. 50
Eau distillée	175 gr.

Une cuillerée à soupe trois fois par jour.

La cinchonidine existe dans tous les quinquinas, mais en plus ou moins grande abondance suivant les espèces et la provenance.

O. Henri l'a extraite du quinquina Calisaya, Wincker du quinquina Maracaïbo ; mais elle existe surtout en proportion considérable dans les écorces qu'on récolte au nord de Bogota, à Velez, au Socorro, dans la province de Pamplona et d'Ocacia. Il est probable que cette espèce ou une espèce voi-

sine est cultivée à Java ou dans les possessions anglaises de l'Inde.

Selon de Vry, la meilleure source pour la préparation de la cinchonidine, c'est l'écorce de *cinchona succirubra*, cultivée aux Indes anglaises et néerlandaises. Ces écorces contiennent une grande quantité d'alcaloïdes du quinquina, laquelle varie entre 5 et 10 pour 100, soit de 50 à 100 grammes d'alcaloïdes par kilogramme, parmi lesquels la cinchonidine domine. Certaines de ces écorces peuvent fournir 64 gr. 7 de sulfate de cinchonidine par kilogramme.

Les écorces américaines de la Colombie en contiennent d'assez grandes quantités.

D'ailleurs, d'une façon générale on a remarqué que depuis un certain nombre d'années la teneur en quinine de la plupart des quinquinas diminuait, tandis que la teneur en cinchonidine augmentait. Cela tiendrait, paraît-il, au mode de culture actuellement employé. Quoi qu'il en soit, le résultat de ce fait est que la cinchonidine est actuellement à bas prix et qu'elle coûte 5 à 6 fois moins que la quinine, ce qui est une considération importante à mettre en lumière.

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

Nous avons vu dans l'*Historique* de la question qui nous occupe, que les propriétés physiologiques de la cinchonidine avaient été fort peu étudiées ; quelques auteurs seulement, en effet, se sont occupés de ces recherches et, parmi eux, nous citerons Cerna, Raffertie, Lente, Chirone et Curci, Laborde, Douvreur. Les résultats obtenus par ces divers auteurs sont contradictoires sur certains points. Nous allons tâcher de les résumer du mieux possible. Afin d'apporter de l'ordre dans notre exposé, nous étudierons successivement l'action du sulfate de cinchonidine — le seul sel de cinchonidine expérimenté — sur le système digestif, la respiration, la circulation, la température, le système nerveux, les sécrétions.

Système digestif. — On observe chez les animaux en expérience de la salivation, des nausées, des vomissements (chien), des nausées, du hoquet (lapin et cobaye). [Douvreur.]

Respiration. — Augmentation de fréquence dans une première période d'une durée de quelques minutes seulement. Respiration haletante. Puis ralentissement considérable qui peut aller jusqu'à l'arrêt si la dose est suffisante.

Circulation. — Si l'on dépose le sulfate de cinchonidine sur le cœur d'une grenouille, il se ralentit ; en injection sous-cutanée, on observe d'abord une phase d'accélération momen-

taquée, puis du ralentissement. Chez le chien on observe au début une accélération des mouvements du cœur et une augmentation légère de la pression sanguine ; mais bientôt la pression et le pouls reviennent à l'état normal, puis diminuent considérablement, surtout si la dose est élevée sans cependant être toxique. Il n'y a jamais d'arythmie, rien qui ressemble à l'ataxie du cœur signalée par Laborde.

Température. — L'injection sous la peau de 2 grammes de cinchonidine dissous dans l'alcool, donne, au bout de deux heures, un abaissement de température de 2°. Cette action anticalorique paraît plus énergique que celle de la quinine. (Douvreleur).

Système nerveux. — Chez les animaux à sang froid, engourdissement et résolution paralytique, jamais de convulsions.

Chez les animaux à sang chaud on observe, peu après l'injection, des phénomènes d'ivresse débutant par le tremblement de la tête. Bientôt après survient un affaiblissement considérable des membres postérieurs ; puis de la salivation et des vomissements. Aux fortes doses : tremblements, convulsions, abolition des mouvements réflexes et spontanés, anesthésie. L'action rapide du sulfate de cinchonidine sur les membres postérieurs (parésie), laisse supposer qu'elle n'a pas seulement une action sur le système nerveux central encéphalique, comme le veulent Chirone et Curci, mais que ses effets s'étendent à la substance grise de la moelle (Douvreleur).

Pour Rovighi et Santini cependant, ainsi que nous l'avons vu dans l'historique, la cinchonidine exerce son action épileptogène en agissant sur l'écorce cérébrale.

Laborde a récemment contrôlé les expériences de Chirone et Curci. Par des expériences fort ingénieuses, il est arrivé à démontrer que la cinchonidine porte son action surtout sur le

bulbe et la moelle. On peut le démontrer chez la grenouille, car même après la section de la tête, cet animal présente encore de véritables convulsions sous l'influence de la cinchonidine. En résumé, avec le sulfate de cinchonidine, après une période prodromique marquée par un tremblement continu de la tête, l'animal est pris d'une attaque épileptoïde qui peut se renouveler et comporte des séries alternativement cloniques et toniques. Dans l'intervalle des accès persiste du tremblement et de l'ataxie. Puis on voit l'animal tomber sur le flanc et rester ainsi dans des convulsions jusqu'à ce qu'il entre dans la période asphyxique terminale. La mort survient par arrêt de la respiration en 40 ou 50 minutes, quand on emploie une dose toxique.

Sécrétions. — La cinchonidine peut être recherchée dans les liquides de l'organisme au moyen du réactif de Winckler qui donne un précipité blanchâtre plus ou moins abondant suivant la plus ou moins grande quantité de substance médicamenteuse. Ce réactif est ainsi composé :

Bichlorure de mercure.	4 gr.
Iodure de potassium	10 gr.
Eau distillée.	200 gr.

Faites dissoudre, filtrez et ajoutez acide acétique crist. 4 gr.

Douveleur a fait de nombreuses recherches sur l'élimination du sulfate de cinchonidine. Il a montré que la cinchonidine s'élimine par la salive, la muqueuse stomacale et la muqueuse bronchique, mais surtout par les urines dans lesquelles il se forme, avec le réactif de Winckler, un précipité cailleboté très abondant. Marty (1) a démontré que l'on pouvait trouver le médi-

(1) J. Marty, Bull. thérap., t. cvi, 1884.

cament dans les urines demi-heure après l'ingestion, et que l'élimination totale est longue et peut durer plus de 20 heures.

Action locale et effets toxiques. — La solution concentrée de sulfate de cinchonidine ne semble pas posséder une action irritante sur les tissus. En effet, mise en contact avec le derme dénudé ou les tissus sous-jacents, elle ne provoque aucune douleur. Injectée sous la peau, elle ne produit aucune sorte d'inflammation, ce qui a une importance très grande au point de vue pratique, puisqu'on pourra sans crainte faire des injections sous-cutanées de ce médicament : à ce point de vue il n'a pas les mêmes inconvénients que la quinine.

Quant aux effets toxiques, ils sont très marqués. Douvreur l'a déterminé avec soin chez divers animaux, et il est arrivé aux résultats suivants.

La cinchonidine est toxique au même degré que le sulfate de quinine, c'est-à-dire que 0,02 centigr. peuvent tuer une grenouille dans 24 ou 36 heures ; 0,25 centigr. un cobaye en 1 heure 1/2 ; 2,50 centigr. un chien de forte taille en 1 heure 1/2. Ce sont là des résultats fournis par des injections sous-cutanées. En injections intra-veineuses la toxicité est bien plus grande encore ; c'est ainsi qu'un chien de 10 kilog. a été tué pendant l'injection de 1 gr. de sulfate de cinchonidine dissous dans 100 gr. d'eau à 37°.

Le pigeon et le lapin sont relativement réfractaires à l'action du sulfate de cinchonidine. Aussi faut-il la même dose pour tuer un lapin de 5 livres que pour tuer un chien de 20 livres.

Quant à la toxicité de ce sel chez l'homme, elle est inconnue ; on ne connaît pas encore d'exemples d'intoxication par cet alcaloïde.

ETUDE THÉRAPEUTIQUE

Nous venons d'étudier, aussi brièvement que possible, les propriétés physiques et chimiques de la cinchonidine, ses propriétés physiologiques; nous avons dit quelques mots de la pharmacologie; enfin au début nous avons relaté les diverses publications qui ont été faites à son sujet. Nous pensons qu'il est temps maintenant d'aborder le point principal de cette étude, et d'étudier ce qui a trait à la partie thérapeutique du médicament qui nous occupe.

Dans cette deuxième partie de notre travail nous tâcherons de résoudre les questions suivantes :

1° Nous essayerons de démontrer, par des observations, que le sulfate de cinchonidine a une réelle action contre les accès de fièvre intermittente, les engorgements viscéraux, l'anémie palustre. Puis nous chercherons à indiquer au bout de combien de temps survient cette suppression des accès.

2° Nous étudierons les doses à employer, et le moment le plus favorable pour l'administration; en un mot, nous nous demanderons comment et de quelle façon il faut donner ce médicament.

3° Nous rechercherons si le sulfate de cinchonidine présente des dangers, s'il produit des troubles physiologiques pénibles.

4° Enfin nous terminerons par un parallèle entre la cinchonidine et la quinine, question de la plus grande importance, ainsi que nous le verrons.

1. ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE DU SULFATE DE CINCHONIDINE

Nous avons vu dans l'*historique* que la valeur thérapeutique du sulfate de cinchonidine avait été diversement appréciée. Tous les médecins qui l'ont étudiée lui ont reconnu une puissance antimalarienne incontestable, mais variable suivant les auteurs. C'est ainsi que Weddell, Le Juge, Bourru, de Brun, Villard, etc., s'en montrent fervents partisans, tandis que Hunter, Marty, Kelsch et Kiener se montrent plus réservés sur sa puissance et sur sa valeur.

Nous ne savons à quoi attribuer ces divergences d'opinions, provenant d'auteurs consciencieux. Peut-être faut-il incriminer non pas les expérimentateurs, mais le médicament expérimenté ; nous savons, en effet, que le sulfate de cinchonidine est souvent falsifié ; cette falsification explique peut-être les succès observés.

Quoi qu'il en soit, les quelques cas que nous avons observés, traités par un sel provenant d'une maison qu'on ne peut suspecter, nous ont donné la preuve de la valeur thérapeutique du médicament que nous étudions.

Nous allons rapporter nos observations, et quelques autres résumées, empruntées aux différents auteurs. Mais avant de rapporter les quelques faits qui ont été l'origine de ce travail, nous tenons à faire ressortir que les malades que nous avons eu l'occasion d'observer étaient tous atteints de fièvres paludéennes bien caractérisées et d'une certaine gravité.

Tous ces malades provenaient de la campagne ou des environs d'Aigues-Mortes. Et tous les médecins qui exercent dans nos régions savent combien sont graves et tenaces les fièvres

intermittentes contractées dans ces régions, pays classiques de la malaria.

De plus tous nos malades avaient contracté leur fièvre en août ou septembre (la plupart pendant les vendanges), c'est-à-dire à une époque où les fièvres sont plus graves que dans tout le restant de l'année.

Enfin quelques-uns de nos fébricitants étaient de vieux paludéens, et l'on sait combien sont tenaces ces fièvres plusieurs fois récidivées. Pour toutes ces raisons, nous pouvons dire que nos cas offraient tous une certaine gravité ; aussi ne peut-on pas nous accuser de les avoir choisis de parti pris.

Nous tenons à ajouter également que les diverses observations empruntées aux auteurs qui se sont occupés de cette question avant nous, avaient toutes trait à des fièvres bien caractérisées et graves.

Et tous ces malades ont guéri sous l'influence de l'administration du sulfate de cinchonidine. Chez tous les diverses manifestations de l'intoxication palustre ont cédé avec rapidité. Ces principales manifestations sont les accès de fièvre, si bruyants et si pénibles pour le malade, la congestion des viscères abdominaux, foie et rate, l'anémie poussée parfois à ses extrêmes limites.

Etudions chacune de ces manifestations en particulier : 1° les accès ont disparu à la suite de l'administration du sulfate de cinchonidine à dose convenable, cela ressort nettement des quelques observations que nous rapportons ci-dessous ; elles sont toutes fort probantes et ne peuvent laisser aucun doute dans l'esprit.

OBSERVATION PREMIÈRE

(Personnelle)

J... Jean-Baptiste, 35 ans, cultivateur, entré le 16 septembre 1892, salle des fiévreux n° 15, à l'Hôtel-Dieu d'Arles.

C'est un homme robuste, et jouissant d'ordinaire d'une excellente santé. Il a habité jusqu'ici la Lozère, et est venu vendanger en Camargue au commencement de septembre.

Il a été pris le 9 septembre, à 7 heures du soir, d'un violent accès de fièvre intermittente, qui a présenté les trois stades classiques, frisson, chaleur, sueur, et qui s'est terminé à 5 heures du matin.

Les jours suivants, les accès sont revenus, toujours aussi intenses et à la même heure. Le malade, de plus en plus affaibli, se décide à entrer à l'hôpital d'Arles le 16 septembre.

Il présente un aspect amaigri, une teinte jaune terreuse ; il est sans forces, sans énergie, rapidement essoufflé. Il a de l'embaras gastrique, la langue sale, constipation. Le foie dépasse d'un travers de doigt le rebord des fausses côtes ; la rate, douloureuse à la pression, est facilement sentie à la palpation.

Le 16 au soir, on lui ordonne 1 gr. 20 d'ipéca et 0,03 centig. de tartre stibié. Vomissements abondants ; 3 selles.

A 7 heures du soir, il a un accès violent.

Le 17, on n'ordonne pas encore de traitement.

Le soir, nouvel accès.

Le 18, on donne 1 gr. de sulfate de cinchonidine en trois fois, à 11 heures du matin, 1 heure et 3 heures du soir.

Le soir, le malade n'a pas d'accès.

Les 19, 20, 21, on continue le même traitement. Pas d'accès.

Le 22, on supprime le sulfate de cinchonidine. On donne 2 cuillerées par jour d'une solution d'arséniate de soude (0,10 pour 300 d'eau).

Le 25, le malade sort complètement remis, le teint est moins pâle, moins terreux ; le foie n'est plus senti sous le rebord des fausses côtes ; la rate n'est plus douloureuse et est revenue à des dimensions normales.

OBSERVATION II

(Personnelle)

A... Paul, 46 ans, cultivateur, entré le 7 septembre 1892, salle des fiévreux, n° 31, à l'Hôtel-Dieu d'Arles.

Ce malade, qui arrive de l'Aveyron, est venu vendanger aux Saintes-Maries. Il a contracté les fièvres intermittentes le 2 septembre. Elles sont survenues pour la première fois à 9 heures du matin ; ce premier accès, qui a été très violent, ne s'est terminé qu'à 6 heures du soir.

Le malade, dès le premier jour, a pris de la quinine à dose probable de 1 gramme, mais administrée d'une façon fort irrégulière. Aussi les accès n'ont pas cédé ; ils ont simplement été retardés. Le deuxième accès est survenu le 3 septembre, 11 heures du matin ; le 3^e le 4 septembre à 2 heures du soir ; le 4^e, le 5 septembre, à 3 heures du soir ; le 5^e, le 6 septembre, à 5 heures du soir. Il entre ce soir-là en plein accès.

Il est pâle, un peu jaune ; il présente un léger souffle à la pointe et au 1^{er} temps ; il a la langue sale, une anorexie à peu près absolue. Foie et rate augmentés de volume.

Le 8, à la visite du matin, on prescrit 4 gr. de sulfate de

cinchonidine à prendre en 3 fois, à 9 h. et 11 h. du matin et 1 heure du soir.

Le soir, pas d'accès.

Le 9, le 10, le 11 et le 12, on continue le médicament aux mêmes doses. Pas d'accès.

Le 13, on le supprime. Le malade sort ce jour-là complètement remis. L'anémie est moins prononcée, la rate et le foie ne sont plus hypertrophiés. Le souffle au cœur n'est plus perçu.

OBSERVATION III

(Personnelle)

F... (Jeanne), 30 ans, ménagère, entrée le 20 septembre 1892, salle des femmes fiévreuses, n° 3, à l'hôpital d'Arles. Cette femme est arrivée pour vendanger aux environs d'Arles, le 25 août. Elle se trouve avec son mari et deux de ses enfants ; l'une de ses enfants, âgée de 6 ans et qui l'a accompagnée, fait l'objet de l'observation suivante.

Elle a eu un premier accès le 2 septembre, à 10 heures du matin ; elle fut soignée par la quinine à la propriété même où elle travaillait ; au bout de 8 jours, ses accès qui revêtaient le type quotidien, cessèrent complètement, et elle put reprendre son travail.

Le 14 septembre, elle eut de nouveaux accès, qui survinrent tous à 3 h. du matin, et revêtirent le type tierce. Elle fut traitée par quelques doses de quinine, mais sans succès.

Le 20 septembre, jour de son entrée, elle a eu un accès dans la nuit. Elle est très fatiguée, très pâle ; elle a un gros foie et une grosse rate.

Le 22 septembre, elle a un accès (40°,5) à 6 h. du matin, qui dure jusqu'à midi.

Le 23 septembre, on lui ordonne 1 gramme de sulfate de cinchonidine, à prendre en 3 fois, à 10 h. du soir, minuit et 2 h. du matin.

Le 24, elle n'a pas d'accès.

Les jours suivants, on continue la cinchonidine. Pas d'accès. On supprime la cinchonidine le 28.

La malade reste encore 3 semaines à l'hôpital; on lui donne une dose de cinchonidine tous les 7 jours, pendant 3 fois. Elle sort le 19 octobre, complètement remise. Elle est grosse et fraîche; on ne sent plus ni le foie ni la rate.

OBSERVATION IV

(Personnelle)

F... Rosalie, 6 ans, est entrée le 20 septembre 1891, salle des femmes fiévreuses, n° 4.

C'est la fille de la malade qui fait l'objet de l'observation précédente.

Plus heureuse que sa mère, elle n'a contracté ses fièvres que le 15 septembre. Type quotidien.

C'est une fillette un peu malingre, pâle, abattue, avec un embarras gastrique très prononcé.

Les accès arrivent à 3 h. du matin; ils avancent toujours un peu.

Le 21 septembre, elle a un accès à 3 h.; le 22, un accès à 1 heure du matin.

On lui donne ce jour-là, 0,50 de sulfate de cinchonidine, en 3 cachets, à 4 h., 6 h. et 8 h. du soir.

Les jours suivants, on n'observe pas d'accès. On continue la cinchonidine.

Semaines paroxystiques, jusqu'au 19 octobre, jour de la sortie de la malade, qui est complètement guérie.

OBSERVATION V

(Personnelle)

P... (Jacques), 34 ans, mécanicien, est entré le 3 septembre 1892, salle Saint-Roch, n° 4, à l'Hôtel-Dieu d'Arles.

C'est un ancien mécanicien de la flotte qui a navigué un peu sur toutes les mers. A l'âge de 22 ans, il a contracté une première fois les fièvres intermittentes en Cochinchine. Il fut traité et guéri par la quinine, qui détermina des accidents assez sérieux, tels que vomissements, bourdonnements d'oreilles, troubles visuels, vertiges ; une deuxième fois, à 25 ans, étant dans les parages du Sénégal, il contracta les fièvres intermittentes qui durèrent un mois environ et furent traitées par la quinine dont l'absorption s'accompagna des troubles que nous avons déjà cités. Enfin, il contracta une troisième fois les fièvres à La Réunion à 28 ans ; il était alors mécanicien à bord d'un bateau de commerce. Ces fièvres trainèrent en longueur et ne disparurent qu'au bout de deux mois, sous l'influence d'injections sous-cutanées de quinine ; mêmes accidents de quinisme que pour les deux premières atteintes.

Il fut alors employé comme mécanicien à St-Etienne, pendant 5 ans environ ; il se porta très bien pendant ces 5 années, mais renvoyé de son atelier, il dut reprendre sa vie errante, et il fut employé dans les environs d'Aigues-Mortes, au dessèchement des marais.

Au bout d'un mois, il contracta les fièvres palustres, qui revêtirent d'emblée le type tierce. Le premier accès survint le 20 août, à 7 h. du matin. Il prit de suite de la quinine, mais ne réussit pas à empêcher les accès suivants. Il présenta des accidents de quinisme très prononcés, et il dut au bout de trois jours suspendre ce médicament. Il eut de nouveaux accès le

22, le 24, le 26, le 28, le 30 août, le 1^{er} et le 3 septembre, à peu près à la même heure. Il entre le 3 septembre à l'hôpital. C'est un malade au teint terreux, blafard des vieux paludéens, et quoiqu'il n'ait eu que 8 accès, il est plongé dans une anémie profonde. Il vomit fréquemment, il a une rate et un foie très volumineux.

Le 4 septembre, on lui ordonne 1 gr. de sulfate de cinchonidine, à prendre en trois fois, à 11 heures, à 1 heure et à 3 heures.

L'accès qui devait survenir le 5, à 7 heures du matin, n'apparaît pas ; de plus le malade n'éprouve aucun de ces troubles pénibles qu'il était habitué à ressentir après l'administration de la quinine. Il en est même très étonné, car il croit avoir pris de la quinine.

On continue la même médication pendant 6 jours. Pas d'accès.

Le malade reste encore 17 jours à l'hôpital. Il prend 2 doses nouvelles de cinchonidine. Il ne présente jamais d'accidents à la suite de l'ingestion du médicament. Il sort complètement remis. Le foie et la rate sont revenus à des dimensions normales.

Nous avons eu l'occasion de revoir trois mois après ce malade, rentré à l'hôpital pour une bronchite. Quoiqu'il ait repris ses occupations au sein d'un pays marécageux, il n'a pas eu de nouveaux accès de fièvres.

OBSERVATION VI

(Personnelle)

P... (Louis), 27 ans, journalier, entré le 27 septembre. Il a eu son premier accès le 3 septembre, type quotidien. Le 10 septembre, il est entré à l'hôpital de Nîmes, où il a été traité

par la quinine. Il en est sorti le 15, incomplètement guéri. Les accès étaient moins prononcés, mais survenaient toujours à la même heure (2 h. du soir).

Du 15 au 27, les accès reprirent leur intensité première. Le 28, on lui donne 1 gramme de sulfate de cinchonidine à 6 h., 8 h., 10 h. du matin. Il eut un léger accès le 30, mais le médicament fut continué les jours suivants, et dès lors il n'eut plus d'accès. Suppression de la cinchonidine le 5. Semaines paroxystiques. Il est sorti le 20, complètement guéri.

OBSERVATION VII

(Mémoire de Bourru)

C..., matelot, 21 ans, *fièvre intermittente quotidienne (troisième rechute)*. Première entrée au mois de septembre. Deuxième entrée dans les premiers jours d'octobre. Troisième entrée le 3 novembre 1878. Rate de 20 centimètres de hauteur, très dure sous le rebord des côtes. Le 3 novembre, accès de fièvre à 5 heures du soir; le 4, fièvre à 10 heures du soir; le 5, fièvre à 5 heures du soir; 0,80 de sulfate de cinchonidine; le 6, 0,80 gr. de sulfate de cinchonidine; il sort sans rechute le 18 novembre pour jouir d'un congé de convalescence.

OBSERVATION VIII

(Mémoire de Bourru)

G..., matelot, 23 ans, entré le 2 octobre 1878. *Accès quotidiens* depuis le 25 septembre. La rate est peu gonflée. Le 2 octobre, accès de fièvre à midi; le 4, 0,75 de cinchonidine; le 5, 0,75 de cinchonidine; les 6, 7, 8, poudre de quinquina; pas de fièvre jusqu'au 17 octobre, où le malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION IX

(Mémoire de Bourru)

Br..., 24 ans. Première entrée le 10 septembre 1878, sorti le 15 octobre. Le malade a été repris de *fièvre quotidienne* presque aussitôt après sa sortie. Aspect cachectique. Le 7 octobre, accès de fièvre : le 8, 0,75 de cinchonidine ; le 9, 0,75 de cinchonidine ; les 10, 11, 12, 13, 14, poudre de quinquina.

OBSERVATION X

(Mémoire de Bourru)

A..., ouvrier, 18 ans, 6 novembre 1878, accès de *fièvre tierce* quatre mois durant, de janvier en avril. Rechute au commencement de novembre. Les accès sont devenus quotidiens. Le 6 novembre, fièvre à midi : le 7, fièvre à 9 h. du matin, 1 gramme de cinchonidine. Plus d'accès, il sort le 16.

OBSERVATION XI

(Mémoire de Bourru)

F..., matelot, 21 ans, 13 octobre 1878, *fièvre tierce* coupée d'abord par la quinine ; rechute le 1^{er} novembre, ce jour-là fièvre à 11 h. du matin : le 3, 0,80 cinchonidine ; le 5, 0,80 de cinchonidine. Guérison.

OBSERVATION XII

(Mémoire de Bourru)

A..., 48 ans. Le 1er octobre 1878, troisième entrée à l'hôpital pour *fièvre tierce*. La rate dépasse le bord des côtes de 8 centimètres. Le foie dépasse le bord des côtes de 4 centimètres. Teint cachectique, muqueuses décolorées.

Deux doses de 0.60 de sulfate de cinchonidine suffisent à couper la fièvre. La rate diminue de 2 centimètres dès la première dose. Après 20 jours, le malade sort de l'hôpital sans avoir eu de rechute de fièvre. Le foie et la rate reprennent à leurs dimensions normales.

OBSERVATION XIII

(Mémoire de Bourru)

R..., 23 ans, le 21 octobre 1878. *Fièvre quarte* depuis un mois. Le 21 octobre, accès de fièvre à 10 h. du matin ; le 24, 0.80 de quinine ; le 27, fièvre à 3 h. du soir ; le 30, fièvre à 5 h. du soir, 1 gramme de cinchonidine ; le 2 novembre, fièvre à 5 h. du soir, 1 gramme de cinchonidine ; le 5, 1 gramme de cinchonidine ; le 8, 1 gramme de cinchonidine ; le 11, il sort guéri.

OBSERVATION XIV

(Mémoire de Bourru — Bourru)

Negmé Anad, 10 ans, maroniste, habitant Beyrouth. *Fièvres intermittentes* depuis près d'un mois, d'abord longues puis quotidianes. 1 gramme de sulfate de cinchonidine : les accès sont arrêtés dès la première dose.

OBSERVATION XV

(Mémoire de de Brun. — Résumée)

Joseph Khanaan, de Baabda, 32 ans. Fièvres intermittentes depuis 20 jours ; type quotidien, anémie considérable, rate hypertrophiée. Dès la première dose de cinchonidine, l'accès est arrêté (1 gr.), le médicament est administré pendant 5 jours. Pas d'accès. Rate revenue à ses dimensions normales.

OBSERVATION XVI

(Mémoire de de Brun. — Résumée)

Cécile Farah, 19 ans, couturière. Fièvre intermittente, il y a 6 mois, ayant duré 15 jours. Nouvelles fièvres depuis 2 jours, une première dose de 1 gramme de cinchonidine ne suffit pas ; l'accès survient. Il cède à la deuxième dose. La malade sort 8 jours après, complètement guérie.

OBSERVATION XVII

(Mémoire de de Brun. — Résumée)

Ibrahim Khreira, 2 ans, a les fièvres intermittentes depuis un mois. Type quotidien. Bronchite. On donne 0,20 centigr. de cinchonidine. La fièvre disparaît dès le second jour ; la bronchite diminue. Trois semaines après, le petit malade n'a pas eu de nouveaux accès. La bronchite a presque totalement disparu.

OBSERVATION XVIII

(Mémoire de de Brun. — Résumée)

Sada Hassem, 13 ans, jeune fille druse, a des fièvres intermittentes depuis un mois et demi, survenant tantôt tous les jours, tantôt tous les deux jours. Etat général assez bon. Les accès cèdent dès la première dose de cinchonidine, qui est continuée pendant huit jours ; les accès ne reparaissent plus.

OBSERVATION XIX

(Mémoire de Le Juge. — Résumée)

Moonien, 50 ans, indien de Calcutta, est atteint depuis quelque temps de fièvres intermittentes. Type quotidien. L'accès cède dès le premier jour, à la suite de l'administration de 2 grammes de sulfate de cinchonidine en huit pilules. On continue trois jours ce traitement, mais on ne donne que 1 gr. de cinchonidine. Pas de nouveaux accès.

OBSERVATION XX

(Mémoire de Le Juge. — Résumée)

Ramsabaye, 45 ans, indien de Calcutta, a depuis quelque temps des fièvres intermittentes et de la dysenterie. Les accès cèdent dès le premier jour, avec 0,50 centigrammes de sulfate de cinchonidine. Le malade sort au bout de trois jours, guéri de ses fièvres et de sa dysenterie.

OBSERVATION XXI

(Mémoire de M. Villard. — Résumée)

N.... (Louis), 26 ans, cultivateur, entré le 14 novembre 1892, salle Combal, n° 3, service de M. le professeur Carrieu.

Première atteinte de fièvres intermittentes en octobre 1891 ; en septembre 1892, nouvelle atteinte ; en octobre 1892, troisième atteinte. Il a été traité pendant quinze jours par un pharmacien de la ville, qui lui a administré du sulfate de quinine, mais sans succès. On lui donne 1 gr. 20 de cinchonidine. Pas d'accès dès le premier jour. Il sort le 22 novembre, complètement guéri.

OBSERVATION XXII

(Mémoire de M. Villard. — Résumée)

L.... (Gustave), 30 ans, ajusteur, entré le 29 novembre 1892, salle Combal, n° 18, service de M. le professeur Carrieu.

Première atteinte de fièvres intermittentes en août 1892. Type quotidien. Traité pendant vingt-deux jours par la quinine à l'hôpital d'Aigues-Mortes, il en sortit incomplètement guéri. Il ne tarda pas à avoir de nouveaux accès, qu'il traita lui-même par la quinine, mais sans succès.

On lui donne 1 gr. 20 de cinchonidine. Il faut deux doses pour supprimer les accès. Il sort guéri le 12 décembre.

OBSERVATION XXIII

(Mémoire de M. Villard. — Résumée)

M.... (Célestin), 19 ans, cultivateur, entré le 14 décembre 1892, salle Combal, n° 1, service de M. le professeur Carrieu.

Il a contracté pour la première fois les fièvres intermittentes, le 15 octobre, à Baillargues. Quatre accès, type quarte, guéris par la quinine. Nouveaux accès le 15 novembre. Type irrégulier. On lui donne le 15 décembre 1 gr. 20 de sulfate de cinchonidine; malgré cela, il a un accès, mais plus léger que les précédents. Les accès cèdent à une seconde dose du médicament. Il sort guéri le 25 décembre.

OBSERVATION XXIV

(Mémoire de M. Villard. — Résumée):

P.... (Herman), 24 ans, cultivateur, entré le 21 décembre 1892, salle Combal, n° 22, service de M. le professeur Carrieu.

Première atteinte de fièvres intermittentes le 15 novembre. Traité et guéri par la quinine à l'hôpital d'Aigues-Mortes.

Nouveaux accès les 20 et 21. On lui donne 1 gr. 20 de cinchonidine. Le 1^{er} accès n'est pas arrêté, on renouvelle le médicament le jour suivant. Pas d'accès. Le malade sort guéri le 18.

Les 24 observations que nous venons de rapporter, et qui ont trait à des malades de tous les âges soignés dans les pays les plus divers, par des observateurs fort différents, montrent d'une façon absolument évidente que les accès de fièvre intermittente ont cédé sous l'influence du sulfate de cinchonidine.

Nous sommes donc autorisé à dire que le sulfate de cinchonidine a une réelle valeur contre les manifestations fébriles des fièvres intermittentes.

Une question importante à résoudre est la suivante : A quel moment cessent ces accès ? Tout le monde sait qu'avec la quinine les accès disparaissent rapidement, quand le médi-

cament est bien administré, presque toujours dès la première dose.

Les résultats que nous avons obtenus avec la cinchonidine sont un peu différents.

Tantôt, et dans le quart des cas environ, d'après la statistique de Villard, les accès cèdent à l'administration d'une dose du médicament.

Mais le plus souvent (70 % des cas) les accès ne cèdent qu'après l'administration de deux doses et cela quelle que soit la façon dont est donné le médicament.

Enfin il est exceptionnel (3 % des cas d'après Villard) de voir les accès résister à deux doses du médicament ; nous n'avons pas observé de fait semblable. Nous en trouvons un seul relaté dans le mémoire de Villard, et quelques-uns dans le mémoire de de Brun.

2° La congestion si marquée du foie et de la rate a diminué dans de notables proportions (obs. 1), ou même totalement disparu (obs. 12).

C'est là un fait très important et qui prouve bien que le sulfate de cinchonidine a une action spécifique dans la malaria. Nous pourrions multiplier les exemples de cette action bien-faisante. Mais nous ne voulons pas surcharger notre travail d'observations inutiles ; nous ne pouvons cependant résister au désir de citer les deux observations suivantes empruntées à de Brun et qui sont absolument probantes.

OBSERVATION XXV

(Mémoire de de Brun. — Résumée).

Eid Nasser, 15 ans, domestique, entré le 17 novembre 1889.
Fièvres intermittentes depuis longtemps. Rate mesurant

19 centimètres sur 11 centimètres ; la matité du foie au niveau de la ligne mamelonnaire est de 19 centimètres.

19 novembre. — Sulfate de cinchonidine, 1 gramme.

20 novembre. — Accès plus léger. Même traitement.

21 novembre. — La fièvre a totalement disparu. Même traitement.

22 novembre. — Pas d'accès. La rate ne présente plus que 9 centimètres sur 6 centimètres ; la matité du foie ne mesure plus que 13 centimètres. Etat général excellent. Le malade sort, quoiqu'on l'ait engagé à rester encore quelques jours à l'hôpital.

OBSERVATION XXVI

(Mémoire de de Brun. — Résumée).

Sabile Famous, âgée de 13 ans, entrée le 29 octobre 1889. Fièvres intermittentes depuis le commencement octobre, non traitées. Rate très développée, mobile, non douloureuse ; elle mesure 20 centimètres dans son diamètre transversal et 14 dans son diamètre longitudinal ; elle dépasse de 5 travers de doigt le rebord des fausses côtes. Le foie dépasse le rebord des fausses côtes de 2 travers de doigt.

2 novembre. — Accès très violent dans la nuit.

3 novembre. — Sulfate de cinchonidine 1,50. Pas d'accès.

4 novembre. — Sulfate de cinchonidine 1,50. Pas d'accès ; on continue ce traitement jusqu'au 14 novembre.

11 novembre. — La rate et le foie ont repris leurs dimensions normales. Il est impossible de sentir la rate à la palpation de l'hypocondre gauche.

La malade sort complètement guérie le 14 novembre.

3° L'anémie palustre, si prononcée dans la plupart des cas, a diminué ou disparu sous l'influence du traitement par le sulfate de cinchonidine. Chez tous nos malades cet effet a été

noté ; mais par suite d'une instrumentation insuffisante, la numération des globules n'a pu être faite chez nos malades. Notre travail présente donc une lacune à ce point de vue ; mais nous avons trouvé dans le mémoire de de Brun des numérations globulaires nombreuses qui viennent donner une base scientifique à ce que l'observation clinique nous avait déjà montré. Nous ne citerons que deux des observations de de Brun.

OBSERVATION XXVII

Dans la première, le sang d'un malade atteint d'une intoxication subaiguë grave et d'une cachexie profonde, ne contenait que 1,780,000 globules rouges par millimètre cube ; après 10 jours de traitement, le nombre de globules s'élevait à 2.480.000, et 6 jours plus tard une nouvelle numération donna 2.976.000. En 16 jours le nombre des hématies avait presque doublé ; le malade avait gagné 1.200.000 globules par millimètre cube.

OBSERVATION XXVIII

Le second, un peu moins cachectique, présentait 2,210,000 globules rouges par millimètre cube, le jour de son entrée à l'hôpital. Après dix jours de traitement, gagnant près de 2.000.000 de globules, il en avait 4.092.000 et douze jours plus tard, un nouvel examen montrait une nouvelle augmentation de plus de 300,000 hématies. Peut-on demander une preuve plus efficace de l'action d'un médicament ?

Mais l'augmentation des globules rouges n'est pas la seule modification que la cynchonidine apporte dans l'état du sang ; elle diminue rapidement la leucocytose palustre, nouvelle preuve de son incontestable efficacité.

Bien plus, en arrêtant la destruction globulaire qui est un des phénomènes dominants de l'intoxication malarienne, elle détruit la mélanémie à sa source, et prévient ainsi les scléroses pigmentaires qui constituent le plus sérieux danger de la dégénérescence palustre. Cette diminution du pigment ressort nettement d'un grand nombre des observations de de Brun.

Il n'est pas rare d'observer un peu d'albumine chez les malades atteints de manifestations aiguës ou chroniques de la malaria. Eh bien ! chez tous ces malades l'albumine disparaît en quelques jours, sans qu'on les ait soumis au régime lacté, sans qu'on leur ait administré autre chose que la cinchonidine (observation XX, XXI, XXXIII du mémoire de de Brun).

En somme, et pour nous résumer, nous pouvons dire que le sulfate de cinchonidine entraîne la suppression des accès :

Dans 25 p. 100 des cas dès la première dose.

Dans 70 p. 100 des cas dès la deuxième dose.

Dans 5 p. 100 des cas il faut donner 3 doses.

On voit par là que ce médicament possède, en somme, une action fort rapide, et qu'on peut l'ordonner sans crainte dans les fièvres intermittentes même d'une certaine gravité, puisqu'on est presque sûr de voir les accès disparaître dès la première dose employée.

De plus, il possède une action remarquable contre les congestions viscérales, l'anémie, la leucocytémie, la mélanémie, l'albuminurie. C'est donc un médicament spécifique de la malaria.

DOSES ET MODES D'ADMINISTRATION.

Les doses auxquelles on a administré le sulfate de cinchonidine n'ont guère varié suivant les auteurs qui l'ont employé.

Weddeil, dans sa communication à l'Académie des sciences en 1877, conseillait des doses relativement faibles, de 0,30 à 0,40 centigrammes par jour. Au delà de cette dose il avait observé quelquefois des bourdonnements d'oreille, des accidents de quinisme dus sans doute à ce que le médicament employé était impur.

Le Juge de Segrais, à l'île Maurice, commença par donner des doses faibles, et cela sous l'influence des expériences de Laborde, qui chez les animaux et en injections intra-veineuses avait trouvé que la cinchonidine est plus toxique que la quinine. Mais il ne tarda pas à s'apercevoir que ses craintes étaient illusoires et il donna alors la cinchonidine aux mêmes doses que la quinine, sans cependant observer les troubles qu'on observe avec ce dernier alcaloïde.

Bourru a employé le sulfate de cinchonidine à la dose de 0,80 centigrammes, qu'il a portée parfois à 1 gramme. Il fait remarquer que c'est un dosage égal ou peu supérieur à celui que l'expérience a consacré pour le sulfate de quinine dans la région où il a observé, c'est-à-dire dans la région de Rochefort.

Dans le Dictionnaire de thérapeutique de Dujardin-Beaumetz, la dose conseillée est celle de 0,75 centigrammes par jour.

Le mémoire de M. de Brun, que nous avons déjà plusieurs fois cité, et qui est basé sur 68 observations, est fort intéressant au point de vue des doses administrées.

L'auteur a eu, en effet, un grand nombre d'enfants à soigner, en même temps que des adultes. Or, chez l'adulte, la dose la plus fréquemment employée est celle de 1 gramme en 3 fois; il est arrivé cependant assez souvent à 1 gr. 50. Dans quelques cas légers, il a donné de 0,50 à 0,75 du médicament.

Chez l'enfant, les doses administrées sont évidemment bien plus faibles; mais on peut dire cependant que l'enfant supporte assez bien le sulfate de cinchonidine :

Chez des enfants de 1 an M. de Brun a donné par jour 0,25 et 0,30

—	2 ans	—	—	—	0,20 à 0,50
—	3	—	—	—	0,50
—	4	—	—	—	0,30, 0,60, 1 gr.
—	7	—	—	—	0,50, 0,75, 1 gr.

A partir de l'âge de 8 ans. M. de Brun a donné couramment 1 gr. par jour ; il rapporte même une observation où un enfant de 10 ans a pris 1 gr. 50, dose évidemment très forte, mais qui ne déterminait cependant aucun trouble.

M. Villard, dans ses recherches sur le sulfate de cinchonidine, a donné des doses de 1 gr., 1 gr. 20 et 1 gr. 50 ; cette dernière dose n'a pas été dépassée. Voici d'ailleurs ce qu'il dit à ce sujet :

« 8 cas ont été traités avec 1 gr. seulement ; sur ces 8 cas, 3 fois une seule dose suffit pour supprimer les accès (37.50 pour 100) ; 4 fois il a fallu deux doses (50 pour 100), et 1 fois trois doses (12.59 pour 100).

« 5 cas ont été traités avec 1 gr. 50 ; une seule fois une dose a été suffisante pour arrêter les accès (20 0/0), quatre fois il a fallu deux doses (80 0/0).

« Enfin 7 cas traités avec 1 gr. 50 ont donné les résultats suivants : une fois une dose a arrêté les accès (14 0/0) ; six fois il a fallu deux doses.

« Si l'on examine avec soin les chiffres ci-dessus, on voit que les doses de 1.20 ou de 1.50 n'ont pas donné de meilleurs résultats que les doses de 1 gramme. Le contraire semblerait plutôt résulter de la comparaison des chiffres que nous donnons. »

Pour notre compte personnel, nous avons toujours donné la même dose à tous nos malades, c'est-à-dire un gramme par jour en 3 fois : chez un enfant de 6 ans nous avons donné 0.50 centigr. Nous n'avons eu qu'à nous louer de cette manière de faire, puisque nous n'avons obtenu que des succès ; aussi,

bien que notre expérience soit bien restreinte, croyons-nous que c'est à peu près à cette dose que doit être administré le sulfate de cinchonidine. Cependant dans les cas très légers il sera bon de ne donner que 0.80, et dans les cas graves et tenaces on pourra arriver jusqu'à 1.20 et même 1.50.

Comment faut-il administrer le médicament ? C'est là un point d'une grande importance, et si l'on ne suit pas exactement les règles tracées, on risque fort d'avoir un insuccès.

Bourru donne le sulfate de cinchonidine de 5 à 7 heures avant le début probable de l'accès ; quand, par erreur, par changement dans l'heure de l'accès ou toute autre cause, le médicament s'est trouvé administré trop tôt, il a manqué son effet beaucoup plus que le sulfate de quinine. Bourru, se basant sur ce fait, suppose son action moins énergique ou moins durable ; d'où la nécessité d'une plus grande précision dans le moment d'administration. Nous faisons des réserves sur la première de ces propositions, mais nous approuvons pleinement la seconde,

De Brun l'ordonne en 2 ou 3 fois, quelques heures avant l'accès.

M. Carrieu (Mémoire de Villard) l'a toujours administré de la façon suivante : Il met la dose en 3 cachets, qui sont pris en 3 fois : neuf heures, sept heures, cinq heures environ avant l'accès, et il n'a eu qu'à se louer de ce mode d'administration. Il fait remarquer que toutes les fois qu'il n'a pas pu agir de la sorte, il a eu un insuccès ; quant à nous, nous avons absolument suivi cette règle, un peu modifiée cependant ; nous avons donné la dose en 3 fois : 8 heures, 6 heures et 4 heures avant l'heure probable de l'accès. Nous avons vu plus haut quels résultats excellents nous avons obtenus.

Nous conseillons donc cette méthode ou celle qu'ont employée M. Carrieu et M. Villard, et qui est en somme calquée sur le mode d'administration de la quinine dans nos pays. En tout cas, on se gardera bien de donner le médicament pen-

dant l'accès ou tout de suite après, car on aurait à coup sûr un insuccès.

Nous n'avons jamais supprimé le sulfate de cinchonidine immédiatement après la disparition des accès ; nous l'avons continué pendant quelques jours encore, afin de maintenir la guérison définitive. C'est là une conduite que nous croyons excellente et que nous conseillons.

Pour prévenir la réapparition des paroxysmes fébriles, pour empêcher les récidives, nous avons employé une méthode fort en honneur à Montpellier et dans toute la région dans le traitement des fièvres intermittentes par la quinine ; à l'hôpital d'Arles nous n'avons eu qu'à nous louer de cette méthode. Dans cette méthode, on suit ce que l'on appelle les *semaines paroxysmiques*, c'est-à-dire qu'on donne une dose du médicament tous les sept jours, à partir du jour où il a été supprimé ; on agit ainsi à deux ou trois reprises.

Nous avons suivi cette méthode dans le traitement de nos malades par le sulfate de cinchonidine. Nous ne savons si nous devons attribuer à cette manière d'agir l'absence de récidives que nous avons toujours notées ; c'est probable pourtant. Nous trouvons, en effet, dans le mémoire de M. Villard, qui a également suivi cette méthode, une observation fort probante à ce sujet et que nous résumons en quelques lignes.

OBSERVATION XXIX.

Il s'agit d'un malade qui a contracté les fièvres en août 1892. Il entre à l'hôpital le 24 septembre. Le 25 septembre, on ordonne 1 gr. de sulfate de cinchonidine. Le 26, il a un accès. On continue la cinchonidine. Pas d'accès.

Le 2 octobre, on suspend ce médicament. Le 9 et le 16 octobre, on lui donne 1 gr. de sulfate de cinchonidine. Le 23, on

oublie de donner la cinchonidine : le malade a un accès. On ordonne 1 gr. du sel, que l'on renouvelle tous les 8 jours pendant un mois. Pas d'accès. Le malade, qui est resté à l'hôpital jusqu'en février 1893 pour une endocardite, n'a pas eu de nouveaux accès.

On voit donc que ce malade, convalescent depuis quelque temps, a eu un accès le jour même où il aurait dû prendre sa dose de cinchonidine, qui par oubli ne lui avait pas été donnée. Ce fait nous paraît un argument important en faveur de la méthode que nous préconisons.

DES DANGERS DE LA CINCHONIDINE.

Nous venons, croyons-nous, de démontrer surabondamment la valeur thérapeutique du sulfate de cinchonidine dans les fièvres intermittentes ; mais nous ne devons pas nous contenter de dire que ce médicament est utile : nous devons encore rechercher s'il n'est pas nuisible, s'il n'est pas dangereux pour l'organisme.

Certains auteurs ont accusé le sulfate de cinchonidine de produire des troubles physiologiques pénibles chez les malades qui en ingéraient, des accidents de quinisme, tels que bourdonnements d'oreilles, vertiges, pesanteur de tête, obnubilation des idées, troubles visuels. Hunter d'abord, puis Marty, ont insisté sur ce point. Cette opinion repose d'ailleurs, ainsi que nous l'avons dit plus haut, sur une base expérimentale, puisque Jobard a démontré que la cinchonidine, administrée en injections sous-cutanées et à hautes doses, produisait chez les animaux des attaques épileptiformes des plus nettes et des plus violentes. Douvreur a prouvé que la cinchonidine avait une toxicité à peu près égale à celle de la quinine.

Chez aucun de nos malades la cinchonidine n'a déterminé ces accidents que nous venons de relater : tous ont admirablement supporté le médicament.

Dans son mémoire, de Brun insiste sur la tolérance des malades pour le sulfate de cinchonidine. De même Le Juge, Weddel, Bourru, déclarent que chez les nombreux fébricitants qu'ils ont traités par le médicament que nous étudions en ce moment, ils n'ont observé aucun de ces troubles physiologiques pénibles que l'on est habitué à voir quand on emploie la quinine.

Villard, sur 20 cas, n'a observé qu'une fois quelques légers troubles, tels que lourdeur de tête, nausées, douleurs stomacales, proportions évidemment très faibles (5 %). Il fait, en outre, remarquer que ces troubles sont survenus chez une femme qui avait eu depuis peu une fièvre typhoïde, qui en était encore mal remise, et qui avait, au moment du traitement, un embarras gastrique évident.

En nous basant sur ce que nous avons observé, et sur ce que nous trouvons dans les auteurs, nous pouvons donc dire que le sulfate de cinchonidine n'a d'action physiologique possible que tout à fait exceptionnellement, et que ces troubles pénibles, quand ils existent, sont très légers et sans aucun danger.

Quant aux quelques divergences que nous trouvons exprimées chez quelques auteurs, on ne peut guère les expliquer qu'en supposant qu'ils ont employé un sel impur, contenant des produits anormaux et toxiques.

VALEUR COMPARATIVE DU SULFATE DE CINCHONIDINE ET DU SULFATE DE QUININE

Il nous reste maintenant à établir un parallèle entre le sulfate de cinchonidine et le sulfate de quinine, qui jouit à l'heure actuelle de la faveur de tous les médecins. Mais nous n'établirons ce parallèle que pour les fièvres intermittentes ; car, ainsi que nous l'avons dit dans notre Introduction, nous n'avons voulu étudier dans cette thèse que le traitement de cette affection ; nous laisserons donc volontairement de côté la cachexie palustre, les accès pernicioeux, que nous n'avons pas eu l'occasion de traiter par le sulfate de cinchonidine.

Mais nous tenons tout d'abord à déclarer que nous n'avons nullement l'idée de dénigrer les sels de quinine ; ils constituent un merveilleux médicament, qui rend tous les jours d'éclatants services ; aussi notre prétention n'est-elle pas d'essayer de les détrôner de la place qu'ils occupent si légitimement dans le traitement des fièvres palustres. Nous allons simplement nous demander s'il ne convient pas de placer à côté d'eux un autre médicament de valeur à peu près égale, que son bas prix rend précieux.

Les principaux avantages qu'on a attribués aux sels de quinine sont les suivants. On a dit :

- 1° Qu'ils étaient plus efficaces ;
- 2° Qu'ils agissaient plus rapidement ;
- 3° Qu'ils étaient moins toxiques.

Nous allons examiner une à une chacune de ces propositions.

1° LA QUININE EST-ELLE PLUS EFFICACE QUE LA
CINCHONIDINE ? .

Hunter, Kelsch et Kiener, Bardet, etc., sont de cet avis ; ils pensent que pour obtenir les mêmes résultats thérapeutiques, il faut donner deux fois plus de cinchonidine que de quinine, ou même quatre fois plus.

Si nous nous en rapportons aux observations que nous avons publiées plus haut, nous voyons de suite que nos résultats ou les résultats de la plupart des auteurs ne concordent pas avec ceux que nous venons d'indiquer. Chez tous nos malades, chez tous les malades de Villard, de de Brun, de Bourru, Le Juge, de Weddelt, etc., la cinchonidine s'est toujours montrée d'une efficacité et d'une fidélité absolues, puisque tous ont guéri sous l'influence de son administration.

De plus nous avons vu aussi que les doses le plus fréquemment employées sont celles de 0.80, de 1 gr., de 1.20. Or ce sont là les doses ordinaires de la quinine ; on voit donc que les doses employées ne sont pas, comme l'ont dit Hunter, Kelsch et Kiener le double, ou, comme l'a dit Bardet, le quadruple de la dose de quinine habituellement employée. Certains auteurs sont même allés plus loin et ont soutenu que la cinchonidine était plus active que la quinine. Dans le mémoire de de Brun nous trouvons un certain nombre d'observations qui viennent à l'appui de cette opinion. Ces observations, au nombre de 10, sont relatives à des malades chez lesquels le sulfate de quinine était demeuré totalement impuissant, ou avait provoqué des accidents assez ennuyeux pour qu'on fût obligé d'en suspendre l'emploi, et chez lesquels le sulfate de cinchonidine, administré à la même dose et dans les mêmes conditions, a

donné des succès inespérés. En général, dès les premières administrations, les accès de fièvre ont été enrayés ; dans quelques cas, ils ont subi d'abord une notable diminution, et ont été coupés après deux ou trois jours de traitement.

Nous ne reproduisons que deux des observations de M. de Brun ; elles sont fort probantes.

OBSERVATION XXX

(Observation LIII du Mémoire de de Brun. — Résumé.)

Héidan Joseph, 22 ans, pêcheur, entré à l'hôpital français le 13 février 1889.

Ce malade habite Antélias, pays insalubre, où la plupart des habitants sont paludéens.

Il a été pris, quinze jours avant son entrée à l'hôpital, d'un accès de fièvre très intense présentant les trois stades classiques. Cet accès se renouvela les jours suivants, malgré l'administration de sulfate de quinine.

14 février. — Embarras gastrique ; gros foie ; rate énorme (26 centimètres de longueur sur 12 de largeur). On donne 40 grammes de sulfate de soude. Le soir, accès.

15 février. — 1 gr. 50 de sulfate de quinine en trois fois à deux heures d'intervalle. Le soir, accès aussi violent que celui de la veille.

16 février. — Même traitement ; répétition de l'accès.

17 février. — Même traitement ; répétition de l'accès.

18 février. — L'accès est retardé et moins intense.

Les jours suivants et bien que le sulfate de quinine fût toujours administré à la dose de 1 gr. 50, les accès persistent quoique atténués. Grande anémie.

5 mars. — Céphalalgie, vertiges, bourdonnement d'oreilles. On suspend la quinine.

7 mars. — Les accidents de quinuisme ont disparu. On prescrit 1 gr. 50 de cinchonidine en deux fois, à 3 heures d'intervalle.

8 mars. — Pas d'accès ; même traitement.

9 mars. — Pas d'accès ; même traitement.

On continue le même traitement les jours suivants, et bien que le malade prenne chaque jour, 1 gr. 50 de sulfate de cinchonidine, il n'a aucun des ennuis que le sulfate de quinine lui a procurés. Les forces reviennent rapidement, et il sort, le 14 mars, absolument guéri de ses accès de fièvre et présentant un état général excellent.

OBSERVATIONS XXXI

(Mémoire de de Brun. — Résumée)

Saïd Bourahal, 25 ans, boucher, est atteint depuis 18 mois de fièvres intermittentes qu'il a combattues sans succès avec le sulfate de quinine ; depuis plus d'un mois, en particulier, il a des accès quotidiens qui n'ont pas cédé à des doses de 1 gr. et 1.50 de quinine par jour. On lui ordonne 1 gr. 50 de cinchonidine. Dès le premier jour, les accès disparaissent et ne reviennent plus ; on continue le traitement pendant 10 jours. Le malade, revu un mois et demi après, n'a plus eu d'accès.

Ces deux observations que nous venons de résumer, sont fort probantes. Cependant nous estimons qu'il faudrait un grand nombre de faits pour conclure que le sulfate de cinchonidine est plus actif que le sulfate de quinine, et nous pensons qu'il faut encore se tenir sur une prudente réserve.

Mais nous nous croyons autorisé à dire que le sulfate de cinchonidine est aussi actif que le sulfate de quinine dans les fièvres intermittentes.

2° LA QUININE A-T-ELLE UNE ACTION PLUS RAPIDE ?

Tous les médecins savent avec quelle rapidité, avec quelle sûreté agissent ordinairement les sels de quinine ; les accès cèdent presque toujours dès le premier jour de leur emploi. Or le sulfate de cinchonidine paraît avoir une action un peu moins rapide. Chez deux de nos malades, en effet, les accès n'ont disparu que le 2^me jour ; Villard sur 20 malades a observé 14 cas où les fièvres n'ont disparu que le 2^e jour ; de Brun, sur 17 malades, a observé la cessation des accès 11 fois dès le premier jour, 3 fois dès le 2^e jour, 3 fois dès le 3^e jour. Bourru a vu aussi quelques cas où les accès n'ont disparu que le 2^e jour.

D'après tous ces faits, on voit donc que la cinchonidine, même bien administrée, laisse quelquefois persister un accès. C'est là un fait exceptionnel avec la quinine quand elle est maniée par des mains expertes.

Nous sommes donc en droit de conclure que le sulfate de cinchonidine agit un peu moins rapidement que la quinine, qu'il est un peu inférieur au point de vue de la rapidité d'action.

3° LA QUININE EST-ELLE MOINS TOXIQUE ?

On l'a cru pendant longtemps, et cela sur les affirmations de médecins de grande valeur tels que Hunter, Kelsch et Kierner, Marty, etc... Cette opinion avait d'ailleurs une base expérimentale, ainsi que nous l'avons déjà dit, puisque Laborde

avait démontré que chez les animaux la cinchonidine était plus toxique que la quinine.

Mais un grand nombre de faits sont venus démontrer que cette opinion n'était pas l'expression de la vérité. La cinchonidine, en effet, ne produit pas de troubles physiologiques plus désagréables que ceux de la quinine ; peut-être même ces troubles sont-ils moins prononcés.

Démontrons par des faits cette proposition que nous venons d'avancer.

Nous avons vu que chez tous nos malades nous ayons noté l'absence de troubles physiologiques ; pas de nausées, pas de vomissements, pas de bourdonnements d'oreilles, pas de vertiges, voilà ce que nous avons observé. A ce point de vue le malade de l'observation V est fort intéressant. C'était un malade qui en était à sa 4^{me} rechute de fièvres intermittentes. Les trois premières manifestations avaient été soignées par la quinine ; l'administration de ce médicament s'était accompagnée de phénomènes très pénibles, vomissements bourdonnements d'oreille, etc., en un mot d'accidents de quinisme très accentués. Ce malade prit pendant 6 jours 1 gr. de sulfate de cinchonidine, qui supprima les accès ; mais ce qu'il y eut de remarquable ce fut l'absence de tout trouble pénible : il ne ressentit aucun accident de quinisme, à son grand étonnement et au nôtre aussi.

Ce fait est fort instructif et tendrait à faire admettre que la cinchonidine produit des effets moins pénibles que la quinine. Ce n'est d'ailleurs pas le seul que nous ayons connu.

Dans le mémoire de de Brun, nous trouvons un assez grand nombre de faits semblables ; nous ne les citerons pas, pour ne pas allonger à plaisir notre travail ; nous nous contenterons de rapporter une des conclusions de ce médecin éminent :

« La supériorité du sulfate de cinchonidine sur le sulfate de quinine tient encore à ce que ce médicament est mieux

» toléré par l'estomac, à ce qu'il ne provoque pas aussi facilement des bourdonnements d'oreille et des vertiges. »

Bourru émet une opinion semblable. Il déclare qu'avec la cinchonidine « on n'a pas de vertiges, pas de bourdonnements, de troubles visuels, de pesanteur de tête, d'obnubilation des idées... Il en a conclu, jusqu'à plus ample information, que la cinchonidine devait être moins toxique que la quinine. »

Le Juge arrive aux conclusions suivantes : « Le sulfate de cinchonidine est bien toléré par l'estomac chez les personnes nerveuses ou chez celles qui ont fait abus du sulfate de quinine. Il ne détermine pas de tintements d'oreilles, d'agitation du système nerveux, de tremblements. »

Villard n'a observé qu'une seule fois quelques légers troubles, qui sont survenus chez une femme encore convalescente de fièvre typhoïde, et placée dans de mauvaises conditions de résistance. Il n'a pas observé de troubles chez ses autres malades. Nous trouvons dans son Mémoire un fait fort intéressant, et qui nous paraît digne d'être rapporté.

« Une circonstance toute fortuite nous a permis de comparer d'une façon plus précise les troubles que l'on observe après l'absorption de la quinine et de la cinchonidine. Durant le cours de nos recherches, la pharmacie de l'hôpital se trouva pendant quelques jours dépourvue de cinchonidine, qui n'est pas encore d'un usage courant ; pendant ces quelques jours, nous administrâmes le sulfate de quinine à tous les malades qui entrèrent dans nos salles avec des fièvres intermittentes. Or, tous ces malades accusèrent des effets physiologiques (bourdonnements, vertiges, crampes d'estomac, nausées, etc.) assez prononcées, tandis que ceux qui avaient pris antérieurement ou qui prirent par la suite du sulfate de cinchonidine étaient indemnes de pareils accidents. Ce fait significatif a entraîné notre conviction, et nous croyons pou-

» voir affirmer que les sels de cinchonidine produisent des
» effets toxiques moins fréquents et moins pénibles que les
» sels de quinine ».

Nous souscrivons entièrement à cette conclusion de M. Villard, conforme aux opinions de Bourru, de Juge, de de Brun et à ce que nous avons observé.

Enfin nous aurons terminé le parallèle que nous établissons entre la quinine et la cinchonidine, quand nous aurons dit que ce dernier alcaloïde coûte quatre fois moins cher environ que le premier. C'est là une considération qui n'est pas à dédaigner dans la classe pauvre, ou dans un hôpital, et sur laquelle insiste beaucoup de Brun, qui fait remarquer que dans certains dispensaires très pauvres de l'Orient, on pourra avec ce médicament, mater efficacement les fièvres intermittentes qu'on ne pouvait auparavant qu'arrêter imparfaitement, à cause du prix élevé de la quinine, et des faibles ressources de ces établissements.

CONCLUSIONS

1° Le sulfate de cinchonidine détermine la disparition des accès de fièvre intermittente.

Les accès cèdent le plus souvent à la 2^e dose du médicament, assez souvent dès la 1^{re} dose; exceptionnellement il faut 3 doses.

2° Le sulfate de cinchonidine a une action puissante contre les congestions du foie et de la rate, de nature palustre, contre l'anémie, la leucocythose, l'albuminurie de même nature.

3° La dose la plus convenable est celle de 4 gr. administrée en 3 fois, 8 h. 6 h. 4 h. avant l'heure probable de l'accès. On peut aller jusqu'à 4 gr. 50.

Les enfants supportent fort bien des doses relativement élevées de cinchonidine.

Il est bon de continuer le médicament quelques jours après la disparition des accès; on doit, toutes les fois qu'on le peut, observer les *semaines paroxystiques*.

4° La cinchonidine est aussi efficace que la quinine dans les fièvres intermittentes de moyenne gravité.

5° Elle agit un peu moins vite que la quinine.

6° Loin d'être plus toxique que la quinine, elle produit des effets moins pénibles.

7° La cinchonidine coûte quatre fois moins cher environ que la quinine. Cette infériorité de prix compense largement sa légère infériorité sur la quinine, qui a une action un peu plus rapide.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier le 23 Juillet 1893.

Le Recteur :
J. GÉRARD.

VU ET APPROUVÉ :
Montpellier le 23 Juillet 1893.

Le Doyen :
MAIRET.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- VINCKLER. — Répertoire de pharmacie, XLVIII.
O. HENRI. — Journal de pharmacie, t. XIX.
F. BOUDET et BOUCHARDAT. — Journal de pharmacie, t. XXII.
PASTEUR. — — Comptes-rendus de l'Ac. des sc., t. XXXVI; t. XXXVII.
CERNA. — Phil. medic. Times, t. III, p. 495.
CHIRONE et CURCI. — Revue des sc. méd. d'Hayem, t. XVIII.
LABORDE. — Société de Biologie, séance du 19 mai 1877.
ROVIGHI et SANTINI. — R. istituto di studi superiori pratici et di
perfezionamento en Firenze. Florence, 1882.
DOUVRELEUR. — Thèse de Paris, 1883, n° 174.
HUNTER. — Lancet, 15 May, 1875.
GUBLER. — Journ. de therap., 1876, n°s 16, 17, 18, 19.
WEDDEL. — Académie des sciences, 1877, 5 et 12 février.
BOUCHARDAT. — Bulletin de thérapeutique, 1877.
LE JUGE. — Journal de thérapeutique, 1877.
MACHIARELLI. — Anal. univ. di med. et chir., avril 1878.
A. KELSCH et P.-L. KIENER. — Traité des maladies des pays chauds,
1889.
BOURRU. — Bulletin de thérapeut., 1880, n° 98.
J. MARTY. — Bulletin de thérapeut., t. CVI, 1884.
DE BRUN. — Revue de Médecine, 10 septembre 1890.
VILLARD. — Nouveau Montpellier Médical, t. II, 1893.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	v
CHAPITRE PREMIER. — Historique	7
CHAPITRE II. — Propriétés physiques et chimiques — Mode d'emploi	13
CHAPITRE III. — Propriétés physiologiques	18
CHAPITRE IV. — Etude thérapeutique du sulfate de cin- chonidine	22
CHAPITRE V. — Valeur comparative du sulfate de cin- chonidine et du sulfate de quinine	48
CHAPITRE VI. — Conclusions	56
Index bibliographique	57

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
